

Larga supervivencia de paciente matancera con cáncer de pulmón y metástasis cerebral. Informe de un caso

Yuslian Sánchez-Lazo ¹ , Kirenia Camacho-Sosa ² , Cristina Martí-Coruña ² 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Juan Guiteras Gener". Matanzas, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Comandante Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba.

RESUMEN

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por tumores malignos y el de células no pequeñas es el más frecuente. Este se caracteriza por una tendencia a metastatizar órganos importantes como el sistema nervioso central para lo cual se estima una supervivencia media de tres a seis meses después de tratado con radiación. Se presenta el caso de una paciente de 55 años, no fumadora, que fue atendida en el servicio de oncología, donde se le realizaron estudios, observándose imagen nodular en el lóbulo inferior del pulmón derecho; se tomó muestra que informó carcinoma epidermoide, en estadio T2aN0M0 Etapa Ib. Se implementaron varios esquemas de tratamiento, incluida intervención quirúrgica. En noviembre de 2018 fallece. Se trata de una paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de pulmón con metástasis cerebral y ósea que logró una supervivencia global de seis años, superando la media establecida hasta la actualidad.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales; Carcinoma de pulmón de células no pequeñas; Metástasis de la Neoplasia; Supervivencia.

El cáncer de pulmón constituye el tercer tumor maligno de mayor incidencia para ambos sexos en todo el mundo, sin embargo ocupa el primer lugar en cuanto a causa de muerte por cáncer representando casi un 25 %¹.

La incidencia de cáncer en Cuba muestra una tendencia hacia el incremento, el cáncer de pulmón constituye el tercero más frecuente y el primero en mortalidad ². En Matanzas se diagnostican alrededor de 200 nuevos casos y más de 300 fallecen a causa de esta enfermedad anualmente³.

Alrededor del 84 % de los casos con cáncer de pulmón son no microcíticos y el 70 % de estos casos se diagnostican en estadios avanzados, bien localmente o en fase metastásica, donde ya no es posible un tratamiento quirúrgico y por tanto se intenta buscar una alternativa al tratamiento meramente sintomático, ya que la supervivencia

con el mejor tratamiento de soporte es de cuatro a cinco meses^{1,4}.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se caracteriza por ser un tumor que metastatiza sistema nervioso central, glándulas suprarrenales y pulmón contralateral fundamentalmente. Las metástasis pueden presentarse al debut de la enfermedad o con posterioridad al tratamiento oncoespecífico. La supervivencia media para los pacientes con metástasis múltiples en cerebro, tratadas con radiación, es de tres a seis meses^{4,5,6}.

El tratamiento del CPCNP constituye un verdadero reto pues se trata de la neoplasia con menor índice de sobrevida¹. Múltiples son los empeños por lograr terapéuticas cada vez más eficaces y seguras, en la actualidad contamos con tratamientos quirúrgicos, quimioterapia sistémica y combinada, radioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida.

OPEN ACCESS

Correspondencia a: Kirenia Camacho-Sosa
Correo electrónico: kireniac.mtz@infomed.sld.cu

Publicado: 05/01/2022

Recibido: 03/02/2021; Aceptado: 16/07/2021

Citar como:

Sánchez-Lazo Y, Camacho-Sosa K, Martí-Coruña C. Larga supervivencia de paciente matancera con cáncer de pulmón y metástasis cerebral. Informe de un caso. 16 de Abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(283):e1108. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1108

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, mestiza, de 55 años de edad, trabajadora de una imprenta, con antecedentes de hipertensión arterial y asma bronquial con tratamiento establecido, no fumadora, sin antecedentes de cáncer en la familia; que en octubre del 2012 asistió a consulta de Neumología por referir tos constante desde hacía tres meses, sin otra sintomatología.

Al examen físico del aparato respiratorio se constató murmullo vesicular audible, no estertores y fre-

cuencia respiratoria de 16 por minuto y el resto de los sistemas sin alteraciones. Se le realizaron estudios imagenológicos donde se observó por tomografía axial computarizada (TAC) imagen nodular en el lóbulo inferior del pulmón derecho de 33 mm y se tomó muestra de la lesión, la cual informó carcinoma epidermoide. Se completaron los estudios de extensión y se estadió como T2aN0M0 Etapa Ib por la clasificación de la séptima edición.

Se intervino quirúrgicamente en noviembre del 2012 realizándose lobectomía inferior derecha más disección ganglionar mediastinal; la biopsia de la pieza quirúrgica resultó carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, tamaño del nódulo 42 mm con fórmula ganglionar de 2 ganglios extraídos, los dos negativos. La estadiación postquirúrgica fue T2aN0M0 y se planificó tratamiento adyuvante con quimioterapia, esquema carboplatino-paclitaxel, el primero se calculó a 5 según área bajo la curva y el segundo se calculó a 175 mg/m²; la paciente poseía una superficie corporal (SC) de 1,55 m², ambos medicamentos cada 21 días.

Cuando culminó el tercer ciclo fue ingresada de urgencia por una cefalea punzante difícil de aliviar; se indicó TAC de cráneo que mostró imagen con tendencia nodular hipodensa con anillo hiperdenso, en proyección de la circunvolución temporal media derecha, la misma no ejercía efecto de masa ni presentaba edema perilesional (Figura 1). Se realizó interconsulta con neurocirugía, donde fue indicada una resonancia magnética nuclear de cráneo y el informe de esta reportó áreas de micrometástasis por las cuales se difirió la cirugía.



Figura 1. TAC de cráneo simple realizada en mayo del 2013 que muestra imagen con tendencia nodular hipodensa con anillo hiperdenso, en proyección de la circunvolución temporal media derecha

En esa ocasión se decidió radioterapia cerebral holocraneal 300 Gy como dosis total y se asoció tratamiento con inmunoterapia pasiva con Nimotuzumab endovenosa (EV), 200 mg semanal por 6 semanas y después cada 14 días, y activa con Racotumumab 1 mg, dividido en 4 subdosis intradérmicas, en ambos brazos y antebrazos cada 15 días las primeras 5 dosis y luego cada 28 días.

El esquema arrojó buenos resultados borrando las metástasis cerebrales; la paciente se mantuvo con

una evolución clínica y radiológica favorable hasta junio de 2016 que apareció en una TAC evolutiva una recidiva en pulmón derecho con nódulo de 10 mm, lesión osteolítica en séptimo arco costal derecho y en cerebro se observó en región occipital izquierda un área hipodensa mal definida que no ejercía efecto de masa (Figura 2). Se decidió continuar con la inmunoterapia a pesar de la progresión y agregar quimioterapia con docetaxel, que se calculó a 75 mg/m², por lo que le correspondió 116 mg cada 21 días por cuatro ciclos, e incorporar el ácido zoledrónico, 4 mg cada 28 días, por la metástasis ósea.



Figura 2. TAC de cráneo simple realizada en junio de 2016 donde se evidencia en región occipital izquierda un área hipodensa mal definida que no ejercía efecto de masa

En abril del 2017 la paciente comenzó con sintomatología neurológica (cefalea y pérdida de la visión) y debutó con diabetes mellitus. En la TAC evolutiva se observó progresión de las lesiones, donde se apreciaron dos áreas hipodensas con hiperdensidades asociadas en su interior, una a nivel del lóbulo cuadrado o precuña derecha y la otra en la región occipital izquierda, que no presentaban efecto de masa (Figura 3). Se le indicó tratamiento con insulina NPH (bulbo 100 U) a 0,3 UI/kg/día, dividido en dos subdosis; esteroide (dexametasona: tabletas de 4 mg, 1 tableta cada 12 horas); anticonvulsivante (fenitoína: tabletas de 50 mg, 1 tableta cada 8 horas) y diurético (furosemda: tabletas de 40 mg, 20 mg cada 12 horas). Se continuó con la inmunoterapia y se agregó tratamiento con ciclofosfamida oral de 50 mg diarios como quimioterapia metronómica.



Figura 3. TAC de cráneo simple realizada en abril de 2017 donde se observa progresión de las lesiones, con dos áreas hipodensas con hiperdensidades asociadas en su interior

asociadas en su interior, una a nivel del lóbulo cuadrado o precuña derecha y la otra en la región occipital izquierda

La paciente continuó asistiendo a consulta con un cuadro clínico estable a pesar de que la pérdida de la visión fue progresando. En febrero del 2018 se le realizó TAC de cráneo evolutiva, la cual informó características similares a las reportadas en el estudio anterior; se encontró además otra área similar a la descrita en cerebelo izquierdo, y en la región paraventricular izquierda se observó pequeña imagen nodular hiperdensa (Figura 4). En el pulmón no se evidenciaron signos de la enfermedad.

Ante todos los esquemas de tratamiento la paciente respondió satisfactoriamente, y esto se evidenció en la larga supervivencia mostrada, sin embargo desarrolló, como se esperaba, una serie de eventos secundarios a la administración de los citostáticos, como vómitos, malestar general, decaimiento, pérdida del cabello y cefalea, los cuales se trataron sintomáticamente y de manera satisfactoria. La complicación asociada que presentó fue el debut de diabetes mellitus, que se trató de manera efectiva.



Figura 4. TAC de cráneo simple realizada en febrero de 2018 donde se observa otra área en cerebelo con características similares a la descrita en estudios anteriores y en la región paraventricular izquierda se aprecia pequeña imagen nodular hiperdensa

La paciente continuó asistiendo a consulta y administrándose la doble inmunoterapia hasta octubre de 2018, más la quimioterapia metronómica hasta la primera semana de noviembre del 2018, momento en que comenzó con lenguaje tropeloso, incoherencia, pérdida de la fuerza muscular instaurándose un estado de coma que la llevó al fallecimiento el 18 de noviembre del 2018.

La paciente tuvo una supervivencia global de 6 años pues fue diagnosticada en octubre del 2012 y falleció en noviembre del 2018. Además se calcula una supervivencia con la metástasis cerebral y ósea y con el tratamiento con inmunoterapia de 5 años y 6 meses.

DISCUSIÓN

La quimioterapia sistémica mejora la supervivencia

del CPCNP al compararla con el mejor tratamiento sintomático (MTS). Las opciones de quimioterapia incluyen un fármaco derivado del platino combinado con un taxano (paclitaxel, docetaxel), vinorelbina o gemcitabina, los cuales logran una mejoría idéntica de la supervivencia con ligeras diferencias en cuanto al perfil de efectos secundarios. Si bien no existen pruebas que indiquen que los ciclos prolongados de quimioterapia doble consigan una mejoría de la supervivencia, se recomienda administrar la quimioterapia sistémica durante cuatro a seis ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad⁷. Anteriormente se hizo referencia al esquema de quimioterapia implementado ante esta paciente (carboplatino más paclitaxel), el cual concuerda perfectamente con el establecido en los protocolos de actuación ante dicha entidad.

Por otra parte, en el caso presentado se evidencia metástasis cerebral (MC). Ante esta complicación, los esteroides con actividad glucocorticoide predominante como la dexametasona, se usan comúnmente, sobre todo para tratar pacientes sintomáticos. Los pacientes con una a tres metástasis cerebrales pueden tratarse con radiocirugía sola, radioterapia cerebral total o ambas en combinación⁶. Específicamente en este caso se estableció el tratamiento esteroideo y anticonvulsivante aprobado hasta la fecha, pues neurocirugía difirió una posible intervención por la existencia de micrometástasis.

Entre un 12 % y un 15 % de los pacientes con CPCNP presentan en el tumor mutaciones activadoras en el gen receptor de factor de crecimiento epidérmico (RFCE), principalmente en los exones 19 y 21. Estas alteraciones genómicas somáticas confieren sensibilidad a los inhibidores de tirosina-quinasa (ITK) de RFCE, pues esta es una glicoproteína de membrana de 170 kDa, compuesta por tres dominios: un dominio extracelular de unión a ligando, un segmento lipofílico transmembrana y un dominio citoplasmático con actividad tirosina quinasa. Actualmente existen varias estrategias encaminadas a inhibir la función del RFCE, tales como: inhibidores de la actividad tirosina quinasa (ITK), anticuerpos acoplados a toxinas, oligonucleótidos represores de la transcripción del gen del RFCE, vacunas y anticuerpos monoclonales (AcM) específicos contra el dominio extracelular del receptor o de sus ligandos. Dentro de esta amplia gama de productos los AcM anti-RFCE, como el Cetuximab y el Nimotuzumab, e ITK, como el Gefitinib y el Erlotinib, son los más estudiados^{8,9,10,11}.

Nimotuzumab (CIMAher) es un anticuerpo monoclonal humanizado, una inmunoglobulina de isotipo IgG1, obtenida por tecnología de DNA recombinante y producida en líneas celulares de mamífero¹¹. La inmunoterapia con Nimotuzumab ha adquirido en los últimos tiempos una amplia aceptación en el tratamiento del CPCNP. Inicialmente solo cumplía indicación en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello de estadios avanzados, en el astrocitoma de alto grado

de malignidad, en el glioblastoma multiforme y en tumores malignos de esófago de origen epitelial; sin embargo, gracias a sus potencialidades terapéuticas en tumores malignos de origen epitelial, su uso se evalúa en otras afecciones oncológicas como tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas, tumores gástricos, colorrectales, carcinoma hepático, de páncreas, cáncer de mama, de cérvix, de próstata y meningiomas malignos^{9,10}.

Ensayos in vitro y estudios in vivo han demostrado que el Nimotuzumab inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan el RFCE, pues inhibe su fosforilación y reduce de esta forma la proliferación tumoral. También inhibe la activación de la proteína ERK y cuenta con un perfil de seguridad adecuado^{9,10}. Por todas estas razones se puede afirmar que la adición de Nimotuzumab a la radioterapia y quimioterapia tiene un efecto sinérgico, lo que justifica su uso en el caso presentado.

Por otra parte el Racotumomab es altamente específico contra AcM P3 e inhibe la unión de P3 con el gangliósido Neu-GcGM. Su actividad antimetastásica se acompaña por un aumento de la apoptosis tumoral y una disminución del número de vasos sanguíneos y sus reacciones adversas son en su mayoría leves y transitorias. Hasta el momento el tratamiento con Racotumomab muestra un adecuado perfil de seguridad, razón por la cual también se incluyó en el tratamiento del caso presentado^{11,12}.

Los primeros estudios con ITK de primera y segunda generación demostraron que la administración de estos fármacos en primera línea, comparados con el tratamiento de quimioterapia convencional, lograba alargar la supervivencia libre de progresión (SLP) hasta los 10 o 13 meses, además de presentar un perfil de toxicidad favorable, especialmente en el caso de los de primera generación (erlotinib y gefitinib)⁸. Ante este caso se hizo imposible determinar si la paciente era portadora de las mutaciones de RFCE antes mencionadas, pues en el período en el que se desarrolló su enfermedad aún no se contaba en Cuba con estudios de Biología Molecular para establecerlas, por tanto no se pudieron incluir en el tratamiento oncoespecífico los ITK.

Los puntos claves en el manejo de este caso fueron el diagnóstico precoz del tumor primario en un estadio T2aN0M0 Etapa Ib, lo cual significa que aún no existía infiltración ganglionar ni metástasis; la excelente cooperación y adherencia al tratamiento de la paciente desde el diagnóstico hasta el fallecimiento y la disponibilidad de los medicamentos necesarios

para todos los esquemas de tratamiento que fueron impuestos. Sin embargo los autores reconocen como debilidades la rapidez con que metastizó el tumor en un período de seis meses; el carácter agresivo de la enfermedad y la asociación de la diabetes, lo cual ensombreció el pronóstico.

En el caso de esta paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de pulmón con metástasis cerebral y ósea se pudo observar una supervivencia global de 6 años, superando la media establecida hasta hoy en la literatura médica internacional. Además superó la expectativa de supervivencia en pacientes con metástasis cerebral y tratamiento con inmunoterapia por 5 años y 6 meses; acompañado de una buena calidad de vida. Sin dudas este caso constituye un claro ejemplo de que la oncología está dando pasos agigantados en el tratamiento del cáncer de pulmón.

CONCLUSIÓN

La comunidad científica internacional ha realizado mejoras importantes en todas las modalidades de tratamiento del cáncer de pulmón, donde se incluyen la cirugía mínimamente invasiva, una mejor dirección y administración de radioterapia, una gama diversa de agentes sistémicos y métodos de paliación de muchos síntomas asociados. Sin lugar a dudas, el tratamiento con inmunoterapia ha revolucionado el campo del tratamiento oncoespecífico de los tumores pulmonares de células no pequeñas. En esta presentación se evidencia que la combinación de varias terapias oncoespecíficas puede ser muy eficaz para lograr una respuesta objetiva, con supervivencia prolongada y buena calidad de vida.

AUTORÍA

Yuslian Sánchez-Lazo: conceptualización, investigación, visualización y redacción del artículo.

Kirenia Camacho-Sosa: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción-revisión y edición del artículo.

Cristina Martí-Coruña: investigación y validación - verificación del artículo.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society [Internet]. Washington: American Cancer Society; 2019 [actualizado 2021; citado 26/04/2021]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-staff.html>

2. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. [Internet] La Habana; 2020 [citado 21/04/2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anua->

2019. [Internet] La Habana; 2020 [citado 21/04/2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anua->

rio-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf

3. Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón en Matanzas. Rev. med. electrónica [Internet]. 2019 [citado 21/04/2021]; 41(5):[aprox. 0 p.] Disponible en: <http://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3383>

4. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peter S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2014 [citado 26/04/2021]; 25(3):27-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199>

5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin [Internet]. 2010 [citado 27/04/2021]; 60(5):277-300. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20073/>

6. Pallis AG, Syrigos K. Targeted (and chemotherapeutic) agents as maintenance treatment in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: Current status

and future challenges. Cancer Treat Reviews [Internet]. 2012 [citado 25/04/2021]; 38(7):861-867. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217701/>

7. American Cancer Society [Internet]. Washington: American Cancer Society; 2019 [actualizado 2021; citado 26/04/2021]. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9439.00.pdf>

8. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. Bioorg Med Chem Lett [Internet]. 2001 [citado 21/04/2021]; 11(14):191-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459659/>

9. Hua/qing W, Yangang R, Zheng/zi Q, Kai F, Hui/lai Z, Wei Li, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine and cisplatin as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Thoracic Cancer [Internet]. 2012 [citado 27/04/2021]; 3(1):72-78. Disponi-

ble en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459659/>

10. CECMED. [Internet] La Habana: CECMED; 2019 [citado 28/04/2021]. Resumen de las características del producto CIMAHER (Nimotuzumab). Disponible en https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cimaher.pdf

11. González-Palomo A, Carr-Pérez A, León-Monzón K, Blanco R, López-Medinilla A. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y el N-glicolil GM3 y su contribución a la progresión tumoral. Bases para una inmunoterapia combinada. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2019 [21/04/2021]; 9(3): [aprox. 716 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/716>

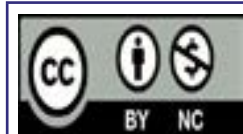
12. Hernández Casola T, Pérez Morales Y, Trujillo Tirado T. Elevada supervivencia en paciente con cáncer de pulmón avanzado tratada con Vaxira®. MediCiego [Internet]. 2020 [citado 21/04/2021]; 26(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1125>

Long survival of a patient from Matanzas with lung cancer and brain metastasis. A case report

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of death from malignant tumors, with non-small cell cancer being the most common. This is characterized by a tendency to metastasize important organs such as the central nervous system, for which an average survival of three to six months is estimated after being treated with radiation. We present the case of a 55-year-old patient, non-smoker, who was studied in the Oncology service, where studies were carried out, observing a nodular image in the lower lobe of the right lung; sample was taken that she reported squamous cell carcinoma, stage T2aN0M0 Stage Ib. Several treatment schemes were implemented, including surgical intervention. In November 2018 she passes away. She is a patient with a diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung with brain and bone metastases who achieved an overall survival of six years, exceeding the average established to date.

Keywords: Monoclonal antibodies; Non-small cell lung carcinoma; Neoplasia Metastasis; Survival.



Este artículo de Revista 16 de Abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de Abril.

Long survival of a patient from Matanzas with lung cancer and brain metastasis. Case report

Yuslián Sánchez-Lazo¹ , Kirenia Camacho-Sosa² , Cristina Martí-Coruña² 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Juan Guiteras Gener”. Matanzas, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Comandante Faustino Pérez Hernández”. Matanzas, Cuba.

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of death from malignant tumors and non-small cell lung cancer is the most frequent. It is characterized by a tendency to metastasize important organs such as the central nervous system, for which a mean survival of three to six months after treatment with radiation is estimated. We present the case of a 55 year old non-smoker patient, who was seen at the Oncology Department, where studies were performed, showing a nodular image in the lower lobe of the right lung; a sample was taken which reported squamous cell carcinoma, T2aN0M0 Stage Ib. Several treatment schemes were implemented, including surgical intervention. In November 2018, she passed away. This is a patient diagnosed with epidermoid carcinoma of the lung with brain and bone metastasis who achieved an overall survival of six years, exceeding the average established to date.

Keywords: Monoclonal antibodies; Non-small cell lung carcinoma; Neoplasm Metastasis; Survival.

Lung cancer is the third malignant tumor with the highest incidence for both sexes worldwide; however, it is the leading cause of cancer death, accounting for almost 25 %¹.

The incidence of cancer in Cuba shows an increasing tendency, lung cancer is the third most frequent and the first in mortality². In Matanzas, around 200 new cases are diagnosed and more than 300 die from this disease annually³.

About 84 % of the cases of lung cancer are non-small cell lung cancer and 70 % of these cases are diagnosed in advanced stages, either locally or in metastatic phase, where surgical treatment is no longer possible and therefore an alternative to merely symptomatic treatment is sought, since survival with the best support treatment is four to five months^{1,4}.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is characterized as a tumor that metastasizes mainly to the central nervous system, adrenal glands and contralateral

teral lung. Metastases can occur at the onset of the disease or after oncospecific treatment. The median survival for patients with multiple brain metastases treated with radiation is three to six months^{4,5,6}.

The treatment of NSCLC is a real challenge since it is the neoplasm with the lowest survival rate¹. Many efforts have been made to achieve increasingly effective and safe therapies; nowadays there are surgical treatments, systemic and combined chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, targeted therapy and hormone therapy.

CASE PRESENTATION

A 55-year-old mixed-race female patient, a printing press worker, with a history of arterial hypertension and bronchial asthma with established treatment, non-smoker, with no history of cancer in the family, who in October 2012 went to the Pneumology office because she reported constant cough for three months, with no other symptomatology.

Physical examination of the respiratory system showed audible vesicular murmur, no rales and respiratory rate of 16 per minute and the rest of the systems without alterations. Imaging studies were performed where a 33 mm nodular image in the lower lobe of the right lung was observed by computed axial tomography (CT) and a sample of the lesion was taken, which reported squamous cell carcinoma. The extension studies were completed and it was staged as T2aN0M0 Stage Ib by the seventh edition classification.

OPEN ACCESS

◇Corresponding author: Kirenia Camacho-Sosa
e-mail: kireniac.mtz@infomed.sld.cu

Published: January 05th, 2022

Received: February 03th, 2021; **Accepted:** July 16th, 2021

Cite as:

Sánchez-Lazo Y, Camacho-Sosa K, Martí-Coruña C. Larga supervivencia de paciente matancera con cáncer de pulmón y metástasis cerebral. Informe de un caso. 16 de Abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(283):e1108. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1108

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Surgical intervention was performed in November 2012 with right lower lobectomy plus mediastinal lymph node dissection; the biopsy of the surgical specimen showed moderately differentiated squamous cell carcinoma, nodule size 42 mm with lymph node formula of 2 nodes removed, both negative. The post-surgical staging was T2aN0M0 and adjuvant treatment was planned with chemotherapy, carboplatin-paclitaxel scheme, the first was calculated at 5 according to the area under the curve and the second was calculated at 175 mg/m²; the patient had a body surface area (BSA) of 1,55 m², both medications every 21 days.

At the end of the third cycle she was admitted urgently due to a throbbing headache difficult to relieve; a cranial CT scan was indicated which showed an image with a nodular hypodense tendency with hyperdense ring, in projection of the right middle temporal gyrus, which did not exert mass effect and did not present perilesional edema (Figure 1). A consultation with neurosurgery was conducted, where a cranial magnetic resonance imaging was indicated and the report showed areas of micrometastasis for which surgery was deferred.



Figure 1. Simple cranial CT scan performed in May 2013 showing an image with a nodular hypodense tendency with a hyperdense ring, in the projection of the right middle temporal gyrus.

On that occasion, it was decided holocranial brain radiotherapy 300Gy as total dose together with a treatment of passive immunotherapy with intravenous (EV) Nimotuzumab, 200 mg weekly for 6 weeks and then every 14 days, and active with Racotumumab 1 mg, divided into 4 intradermal subdoses, in both arms and forearms, the first 5 doses every 15 days, and then every 28 days.

The scheme yielded good results erasing the brain metastases; the patient remained with a favorable clinical and radiological evolution until June 2016 when an evolutionary CT scan showed a recurrence in the right lung with a 10 mm nodule, osteolytic lesion in the right seventh costal arch and a poorly defined hypodense area was observed in the left occipital region that did not exert a mass effect (Figure 2). It was decided to continue with immunotherapy, despite the progression, and to add chemotherapy with docetaxel, which was calculated at 75 mg/m², so it corresponded to 116 mg every 21 days for

four cycles, and to incorporate zoledronic acid, 4 mg every 28 days, due to bone metastasis.



Figure 2. Simple skull CT scan performed in June 2016 showing an ill-defined hypodense area in the left occipital region that did not exert a mass effect.

In April 2017 the patient started with neurological symptomatology (headache and vision loss) and debuted with diabetes mellitus. In the evolutionary CT scan, lesions progression was observed, where two hypodense areas with associated hyperdensities were appreciated inside, one at the level of the right square lobe or precuticle and the other in the left occipital region, which did not present mass effect (Figure 3). Treatment was indicated with NPH insulin (bulb 100 U) at 0,3 IU/kg/day, divided into two subdoses; steroid (dexamethasone: 4 mg tablets, 1 tablet every 12 hours); anticonvulsant (phenytoin: 50 mg tablets, 1 tablet every 8 hours) and diuretic (furosemide: 40 mg tablets, 20 mg every 12 hours). Immunotherapy continued and an oral cyclophosphamide treatment, with 50 mg daily, was added as metronomic chemotherapy.

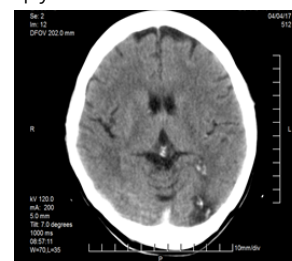


Figure 3. Simple skull CT scan performed in April 2017 showing lesions progression, with two hypodense areas with associated hyperdensities inside, one at the level of the right square lobe or precuticle and the other in the left occipital region.

The patient continued to attend medical appointments with a stable clinical picture despite progressing vision loss. In February 2018, an evolving cranial CT scan was performed, which reported similar characteristics to those reported in the previous study; another area similar to the one described was also found in the left cerebellum, and in the left paraventricular region a small hyperdense nodular image was observed (Figure 4). No signs of the disease were observed in the lung.

However, as expected, the patient developed a series of secondary events to the administration

of cytostatics, such as vomiting, general malaise, decay, hair loss and headache, which were treated symptomatically and satisfactorily. The associated complication she presented was the debut of diabetes mellitus, which was effectively treated.

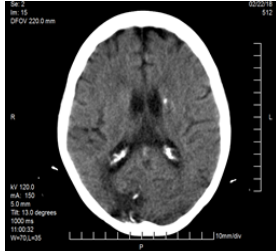


Figure 4. Simple skull CT scan performed in February 2018 showing another area in the cerebellum with similar characteristics to the one described in previous studies and a small hyperdense nodular image in the left paraventricular region.

The patient continued to attend medical appointments and to be administered double immunotherapy until October 2018, plus metronomic chemotherapy until the first week of November 2018, at which time she began with slurred speech, incoherence, loss of muscle strength establishing a coma that led to her death on November 18, 2018.

The patient had an overall survival of 6 years as she was diagnosed in October 2012 and passed away in November 2018. In addition, survival with brain and bone metastasis, with immunotherapy treatment is estimated at 5 years and 6 months.

DISCUSSION

Systemic chemotherapy improves survival of NSCLC when compared to best symptomatic treatment. Chemotherapy options include a platinum-derived drug combined with a taxane (paclitaxel, docetaxel), vinorelbine, or gemcitabine, all of which achieve identical survival improvement with slight differences in side effect profile. Although there is no evidence to suggest that prolonged cycles of double chemotherapy achieve improved survival, it is recommended that systemic chemotherapy is administered for four to six cycles in the absence of disease progression⁷. Reference was previously made to the chemotherapy scheme implemented in this patient (carboplatin plus paclitaxel), which is in perfect agreement with that established in the protocols for action in this entity.

On the other hand, in the presented case there is evidence of brain metastasis. Given this complication, steroids with predominant glucocorticoid activity, such as dexamethasone, are commonly used, especially to treat symptomatic patients. Patients with one to three brain metastases can be treated with just radiosurgery, total brain radiotherapy or both in

combination⁶. Specifically in this case, the steroid and anticonvulsant treatment, approved to date, was established since neurosurgery deferred a possible intervention due to the existence of micrometastases.

From 12 to 15 % of NSCLC patients present in the tumor activating mutations in the RFCE gene, especially in the exons 19 and 21. These somatic genomic alterations confer sensitivity to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of RFCE, since RFCE is a 170 kDa membrane glycoprotein composed of three domains: an extracellular ligand-binding domain, a lipophilic transmembrane segment and a cytoplasmic domain with tyrosine kinase activity. There are currently several strategies aimed at inhibiting the function of EGFR, such as: inhibitors of tyrosine kinase activity (TKI), toxin-coupled antibodies, oligonucleotide repressors of EGFR gene transcription, vaccines and monoclonal antibodies (mAbs) specific against the extracellular domain of the receptor or its ligands. Within this wide range of products, anti-EGFR mAbs, such as Cetuximab and Nimotuzumab, and ITKs, such as Gefitinib and Erlotinib, are the most studied^{8,9,10,11}.

Nimotuzumab (CIMAher) is a humanized monoclonal antibody, an immunoglobulin of IgG1 isotype, obtained by recombinant DNA technology and produced in mammalian cell lines¹¹. Immunotherapy with Nimotuzumab has recently gained wide acceptance in the treatment of NSCLC. Initially, it was only indicated for the treatment of advanced head and neck tumors, highly malignant astrocytoma, multiform glioblastoma and malignant esophageal tumors of epithelial origin; however, thanks to its therapeutic potential in malignant tumors of epithelial origin, its use is being evaluated in other oncological conditions such as advanced non-small cell lung tumors, gastric tumors, colorectal tumors, hepatic carcinoma, pancreatic carcinoma, breast cancer, cervical cancer, prostate cancer and malignant meningiomas^{9,10}.

In vitro assays and in vivo studies have shown that Nimotuzumab inhibits the growth of tumor cells expressing EGFR by inhibiting its phosphorylation, thus reducing tumor proliferation. It also inhibits ERK protein activation and has an adequate safety profile^{9,10}. For all these reasons it can be affirmed that the addition of Nimotuzumab to radiotherapy and chemotherapy has a synergistic effect, which justifies its use in the presented case.

On the other hand, Racotumomab is highly specific against mAbs P3 and inhibits the binding of P3 to the ganglioside Neu-GcGM. Its antimetastatic activity is accompanied by an increase in tumor apoptosis and a decrease in the number of blood vessels and its adverse reactions are mostly mild and transient. So far, treatment with Racotumomab has shown an adequate safety profile, which is why it was also included in the treatment of the presented case^{11,12}.

The first studies with first and second generation ITKs showed that the administration of these drugs in

first line, compared with conventional chemotherapy treatment, extended progression-free survival (PFS) up to 10 to 13 months, in addition to presenting a favorable toxicity profile, especially in the case of the first generation drugs (erlotinib and gefitinib)⁸. In this case, it was impossible to determine whether the patient was a carrier of the aforementioned EGFR mutations, since during the period in which her disease developed, molecular biology studies were not yet available in Cuba to establish them, and therefore ITKs could not be included in the oncospecific treatment.

The key points of this case management were the early diagnosis of the primary tumor at T2aN0M0 Stage Ib, which means that there was no lymph node infiltration or metastasis; the excellent cooperation and adherence to treatment of the patient from diagnosis to death and the availability of the necessary drugs for all the treatment schemes that were imposed. However, the authors recognize as weaknesses the rapidity with which the tumor metastasized in a period of six months; the aggressive nature of the disease and the association of diabetes, which overshadowed the prognosis.

In the case of this patient with a diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung with brain and bone metastasis, an overall survival of 6 years was observed, exceeding the average established to date in the international medical literature. It also surpassed the survival expectation in patients with brain metastasis and immunotherapy treatment of 5 years and 6 months; accompanied by a good quality of life. Undoubtedly, this case is a clear example that

oncology is making great strides in the treatment of lung cancer.

CONCLUSIONS

The international scientific community has made significant improvements in all modalities of lung cancer treatment, including minimally invasive surgery, improved direction and delivery of radiation therapy, a diverse range of systemic agents, and methods of palliation of many associated symptoms. Undoubtedly, treatment with Nimotuzumab and other vaccines has revolutionized the field of oncospecific treatment of non-small cell lung tumors. This presentation shows that the combination of several oncospecific therapies can be very effective in achieving an objective response, with prolonged survival and good life quality.

AUTHORSHIP

Yuslián Sánchez-Lazo: conceptualization, investigation, visualization and writing-original draft.

Kirenia Camacho-Sosa: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, supervision, writing-review and editing.

Cristina Martí-Coruña: investigation and validation-article verification.

FUNDING

The authors did not receive funding for this article.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. American Cancer Society [Internet]. Washington: American Cancer Society; 2019 [updated 2021; cited 04/26/2021]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-staff.html>
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. [Internet] La Habana; 2020 [cited 04/21/2021]. Available from: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
3. Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón en Matanzas. *Rev. med. electronica* [Internet]. 2019 [cited 04/21/2021]; 41(5): [aprox. 0 p.] Available from: <http://revmedelectronicasld.cu/index.php/rme/article/view/3383>
4. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2014 [cited 04/26/2021]; 25(3):27-39. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199>
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 [cited 04/27/2021]; 60(5):277-300. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20073/>
6. Pallis AG, Syrigos K. Targeted (and chemotherapeutic) agents as maintenance treatment in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: Current status and future challenges. *Cancer Treat Reviews* [Internet]. 2012 [cited 04/25/2021]; 38(7):861-867. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217701/>
7. American Cancer Society [Internet]. Washington: American Cancer Society; 2019 [updated 2021; cited 04/26/2021]. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9439.00.pdf>
8. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2001 [cited 04/21/2021]; 11(14):191-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459659/>

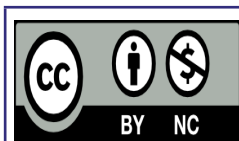
9. Hua/qing W, Yangang R, Zheng/zi Q, Kai F, Hui/lai Z, Wei Li, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine and cisplatin as second/line chemotherapy for advanced non/small/cell lung cancer. Thoracic Cancer [Internet]. 2012 [cited 04/27/2021]; 3(1):72-78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459659/>
10. CECMED. [Internet] La Habana: CECMED; 2019 [cited 04/28/2021]. Resumen de las características del producto CIMAHHER (Nimotuzumab). Available from https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cimaher.pdf
11. González-Palomo A, Carr-Pérez A, León-Monzón K, Blanco R, López-Medinilla A. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y el N-glicolil GM3 y su contribución a la progresión tumoral. Bases para una inmunoterapia combinada. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2019 [cited 04/21/2021]; 9(3): [aprox. 716 p.]. Available from: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/716>
12. Hernández Casola T, Pérez Morales Y, Trujillo Tirado T. Elevada supervivencia en paciente con cáncer de pulmón avanzado tratada con Vaxira®. MediCiego [Internet]. 2020 [cited 04/21/2021]; 26(1): [aprox. 0 p.]. Available from: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1125>

Larga supervivencia de paciente matancera con cáncer de pulmón y metástasis cerebral. Informe de un caso

RESUMEN

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por tumores malignos y el de células no pequeñas es el más frecuente. Este se caracteriza por una tendencia a metastizar órganos importantes como el sistema nervioso central, para lo cual se estima una supervivencia media de tres a seis meses después de tratado con radiación. Se presenta el caso de una paciente de 55 años, no fumadora, que fue atendida en el servicio de Oncología, donde se le realizaron estudios, observándose imagen nodular en el lóbulo inferior del pulmón derecho; se tomó muestra que informó carcinoma epidermoide, en estadio T2aN0M0 etapa Ib. Se implementaron varios esquemas de tratamiento, incluida intervención quirúrgica. En noviembre de 2018 fallece. Se trata de una paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de pulmón con metástasis cerebral y ósea que logró una supervivencia global de seis años, superando la media establecida hasta la actualidad.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales; Carcinoma de pulmón de células no pequeñas; Metástasis de la Neoplasia; Supervivencias.



Este artículo de Revista 16 de Abril está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Revista 16 de Abril.